

[文章编号] 1007-7669(2018)11-0601-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2018.11.001

阿戈美拉汀治疗抑郁症临床应用专家建议



洪武¹, 司天梅², 李凌江³, 许秀峰⁴, 高成阁⁵, 栗克清⁶, 施剑飞⁷, 焦志安⁸, 彭代辉¹, 李毅⁹, 姚志剑¹⁰, 邱昌建¹¹, 王惠玲¹², 王艺明¹³, 黄继忠¹, 方贻儒^{1, 14, 15}
(1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 北京大学精神卫生研究所, 北京 100191; 3. 中南大学湘雅二医院, 湖南长沙 410011; 4. 昆明医科大学第一附属医院, 云南昆明 650032; 5. 西安交通大学第一附属医院, 陕西西安 710061; 6. 河北省第六人民医院, 河北保定 071000; 7. 杭州市第七人民医院, 浙江杭州 310013; 8. 山东省立医院, 山东济南 250021; 9. 武汉市精神卫生中心, 湖北武汉 430022; 10. 南京医科大学附属脑科医院, 江苏南京 210029; 11. 四川大学华西医院, 四川成都 610041; 12. 武汉大学人民医院, 湖北武汉 430060; 13. 贵州医科大学附属医院, 贵州贵阳 550004; 14. 上海市重性精神病重点实验室, 上海 201108; 15. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031)

[关键词] 阿戈美拉汀; 抑郁症; 药物治疗

[摘要] 抑郁症具有高患病率、高复发率和疾病负担重等特点, 经规范治疗, 仍有部分患者疗效欠佳或存在残留症状。阿戈美拉汀作为一种新的抗抑郁药, 其作用机制突破了传统单胺递质系统, 特异性激动褪黑素受体, 同时拮抗 5-HT_{2C} 受体。由于其独特的作用机制, 阿戈美拉汀除了改善抑郁情绪, 还具有调节睡眠和生物节律、性功能影响少、耐受性好、不影响体重、撤药反应小等优势。因为阿戈美拉汀潜在肝功能损害的风险, 临床使用中需定期监测肝功能, 注意与某些药物联用禁忌等问题。本文重点介绍国内外阿戈美拉汀临床应用中的循证证据、用药方法、安全性、临床应用特色、临床相关问题和处理等, 结合广大专家的用药经验, 为临床医生提供用药参考, 从而促进抑郁症患者治疗结局和预后的改善, 促进患者回归社会。

[中图分类号] R971.43

[文献标志码] A

Clinical application recommendation on agomelatine in treatment of major depressive disorder

HONG Wu¹, SI Tian-mei², LI Ling-jiang³, XU Xiu-feng⁴, GAO Cheng-ge⁵, LI Ke-qing⁶, SHI Jian-fei⁷, JIAO Zhi-an⁸, PENG Dai-hui¹, LI Yi⁹, YAO Zhi-jian¹⁰, QIU Chang-jian¹¹, WANG Hui-ling¹², WANG Yi-ming¹³, HUANG Ji-zhong¹, FANG Yi-ru^{1, 14, 15}

(1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, SHANGHAI 200030,

[收稿日期] 2018-08-29 [接受日期] 2018-11-07

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目 (2016YFC1307100, 2016YFC0906300); 国家自然科学基金项目 (81701344, 81771465); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题项目 (201740115)

[作者简介] 洪武, 女, 副主任医师, 硕士生导师, 博士, 主要从事心境障碍的临床和基础研究, E-mail: drhongwu@126.com

[责任作者] 方贻儒, E-mail: yirufang@aliyun.com。黄继忠, E-mail: junghjz@vip.sina.com

China; 2. Institute of Mental Health, Peking University, BEIJING 100191, China; 3. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha HU-NAN 410011, China; 4. The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming YUNNAN 650032, China; 5. The First Affiliated Hospital of Xi-an Jiaotong University, Xi-an SHAANXI 710061, China; 6. The Sixth People's Hospital of Hebei Province, Baoding HEBEI 071000, China; 7. Hangzhou 7th People's Hospital, Hangzhou ZHEJIANG 310013, China; 8. Shandong Provincial Hospital, Ji-nan SHANDONG 250021, China; 9. Wuhan Mental Health Center, Wuhan HUBEI 430022, China; 10. Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing JIANGSU 210029, China; 11. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu SICHUAN 610041, China; 12. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan HUBEI 430060, China; 13. The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang GUIZHOU 550004, China; 14. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, SHANGHAI 201108, China; 15. CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, SHANGHAI 200031, China)

[KEY WORDS] agomelatine; depressive disorder; drug therapy

[ABSTRACT] Depressive disorder is characterized by high prevalence, high recurrence rate and heavy burden of disease. After standardized treatment, some patients show treatment-resistant or have residual symptoms. Agomelatine, as a new antidepressant, which breaks through the traditional monoamine transmitter system, specifically activates the receptors of melatonin and blocks the receptor of 5-HT_{2C}. Because of its unique mechanism, in addition to improving depression, agomelatine also has the advantages of regulating sleep and circadian rhythms, less sexual dysfunction, good tolerance, no influence on body weight, little withdrawal reaction, etc. However, due to the potential risk of liver damage caused by agomelatine, it is necessary to monitor liver function regularly in clinical use and pay attention to the contraindication of combination with some drugs. Combined with the experience of experts, this article focused on the evidence-based evidence, medication methods, safety, clinical characteristics, and clinical related problems and treatment of agomelatine, in order to provide reference of usage for clinicians, improve the outcome and prognosis of patients and promote patients return to society.

抑郁症是一种常见疾病, 具有患病率高、自杀率高、疾病负担重等特点, 是中国伤残健康生命年损失的第二大主因^[1]。目前临床中使用的大部分抗抑郁药物作用机制是以调节单胺类递质系统为基础, 主要通过增加 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE)、多巴胺 (dopamine, DA) 等递质水平缓解情绪低落症状, 而对兴趣缺乏、疲乏感、睡眠和认知功能障碍的治疗作用甚微^[2], 这些症状从而成为残留症状^[3]。这些残留症状往往导致疾病复燃或慢性化, 影响患者工作与社交能力, 导致患者生活质量以及社会功能的下降。因此, 需要寻求突破单胺类递质机制的抗抑郁药, 从而提高抑郁症患者临床痊愈率, 改善社会功能。

阿戈美拉汀 (agomelatine) 是一种新型抗抑郁药物, 其作用机制突破了传统单胺类递质系统,

通过激活褪黑素受体 (melatonin receptor, MT) 1 和 MT2, 以及拮抗 5-HT_{2C} 受体, 在发挥抗抑郁疗效的同时兼具调节生物节律的作用。该药于 2009 年 2 月在欧盟获得上市批准, 并于 2011 年 4 月在我国上市。在 2015 年中国抑郁障碍防治指南 (第二版)^[4] 和 2016 年加拿大焦虑与心境障碍治疗网络/国际双相障碍学会双相障碍治疗 (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments/International Society for Bipolar Disorders, CANMAT/ISBD) 指南^[5] 中, 阿戈美拉汀以 1 级证据等级推荐作为伴有睡眠障碍抑郁患者的一线治疗药物。

由于肝损伤和药物相互作用等问题, 临床医生在阿戈美拉汀的使用上有所顾虑, 并且经验不足。有关肝损伤的问题, 在阿戈美拉汀上市前后一直受到了广泛关注。2014 年欧洲药品管理局再次对使用阿戈美拉汀的获益和风险进行审查, 审

查结论认为获益仍大于风险, 但强调了监测肝功能的重要性。本“专家建议”结合广大专家的用药经验和循证医学数据, 旨在推动阿戈美拉汀规范、科学的临床应用, 为临床医生及患者提供更客观、全面的用药参考, 从而促进抑郁症患者治疗结局和预后的改善, 促进患者回归社会。

药理学机制及药动学特点

1 药理作用 阿戈美拉汀既是 MT1 和 MT2 受体激动剂, 也是 5-HT_{2C} 受体拮抗剂。阿戈美拉汀通过激活 MT1 和 MT2 受体, 可以提高睡眠质量, 恢复生物节律; 通过拮抗突触后膜的 5-HT_{2C} 受体, 可以增加前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) DA 和 NE 的释放, 发挥抗抑郁的作用。当 MT 激动与 5-HT_{2C} 受体拮抗作用同时存在时, 可以产生独特的协同作用^[6], 促进 PFC 脑区更多 DA 和 NE 的释放, 使抗抑郁作用进一步加强。此外, 阿戈美拉汀还可以促进 PFC 脑源性神经营养因子的释放, 并阻断应激诱导的杏仁核脑区谷氨酸释放。

2 药动学特点 阿戈美拉汀口服后吸收迅速且良好 ($\geq 80\%$), 绝对生物利用度低, 个体间差异较大, 女性的生物利用度较男性高。口服避孕药会增加药物的生物利用度, 而吸烟会使生物利用度降低。服药后 1~2 h 内达到血药浓度峰值。在治疗剂量范围内, 阿戈美拉汀在组织中的浓度与剂量呈正比。进食 (标准饮食或高脂饮食) 不影响阿戈美拉汀的生物利用度或吸收率, 高脂饮食会增加个体差异性。

阿戈美拉汀主要经肝脏细胞色素 P450 酶 (CYP450、CYP1A2) 代谢, 主要经尿液排泄, 有少部分经粪便排泄。阿戈美拉汀消除速率快, 平均血浆消除半衰期为 1~2 h, 清除率较高 (约为 1 100 mL·min⁻¹)。阿戈美拉汀在肝功能不全患者中的血药浓度增高^[7]。

临床应用方案 抗抑郁药物治疗是目前抑郁症的主要治疗方案之一。2015 年澳大利亚和新西兰皇家精神科医师学会 (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, RANZCP) 指南^[8]、2016 年 CANMAT 指南^[5]以及 2015 年中国抑郁障碍防治指南 (第二版)^[4]中均推荐阿戈美拉汀、选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-HT 与 NE 再摄取抑制剂 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, SNRIs)、安非他酮作为治疗抑郁症的一线药物。下面将逐一介绍阿戈美拉汀在抑郁症急性期、巩固期和维

持期的临床应用方案和相关循证证据。

1 急性期治疗 急性期的主要治疗目标是获得临床治愈。阿戈美拉汀起始剂量 25 mg·d⁻¹, 通常 1~2 周起效^[9]。2 周后若疗效不明显可增加至 50 mg·d⁻¹。50 mg·d⁻¹ 与 25 mg·d⁻¹ 剂量患者耐受性相似, 无显著差异^[10]。急性期治疗疗程一般为 8~12 周, 应注意将循证证据和个体化用药策略结合起来。

阿戈美拉汀治疗急性期抑郁症的有效率和治愈率与某些 SSRIs、SNRIs 及伏硫西汀相当, 甚至更高^[11,12], 且耐受性较好, 不良事件发生率也显著低于 SSRIs/SNRIs^[13,14]。一项对 21 种抗抑郁药物急性期疗效 (有效率) 和耐受性 (治疗中断率) 的网络 Meta 分析发现, 阿戈美拉汀在综合疗效和可接受性上均是较好的临床选择^[15]。

2 巩固期治疗 巩固期治疗的目的是防止复燃, 原则上应继续使用急性期治疗有效的药物, 并强调治疗方案、药物剂量、使用方法基本保持不变。阿戈美拉汀在巩固期的用药过程中需密切监测不良反应, 如头晕、肝功能异常等。

研究发现, 使用阿戈美拉汀巩固治疗的有效率和治愈率要高于艾司西酞普兰、氟西汀和舍曲林, 这种疗效优势在抑郁症状严重 (汉密尔顿抑郁量表 17 项 ≥ 25) 的患者中依然存在。此外, 阿戈美拉汀因不良事件而导致治疗中止的发生率要低于上述 SSRIs, 表明其耐受性良好^[16]。

3 维持期治疗 多次复发 (3 次或以上) 或存在复发高风险因素的患者, 应进行维持期治疗。阿戈美拉汀在维持期的治疗剂量应根据实际情况, 维持急性期和巩固期有效剂量, 或酌情减量。

阿戈美拉汀用于长期维持治疗的研究证据尚不充分。一项为期 24 周的临床研究发现阿戈美拉汀在安全性、耐受性和脱落率方面均优于艾司西酞普兰, 其改善睡眠质量的优势也较为突出^[17], 提示维持使用阿戈美拉汀可作为预防抑郁症复发的有效手段。

4 与其他抗抑郁药联用 目前尚缺乏足够的阿戈美拉汀与其他抗抑郁药联用的疗效和安全性的循证研究证据。从已知的药理学特性看, 阿戈美拉汀通过直接作用于突触后膜的 5-HT_{2C} 受体发挥抗抑郁作用, 并不会引起突触间隙 5-HT 水平的上升, 临床上也尚未见阿戈美拉汀导致 5-HT 综合症的报道, 因此联用的不良反应风险相对较低; 同时由于作用机制不同, 与现有的大多数抗抑郁药联用可能存在作用互补的抗抑郁疗效。

有将度洛西汀、文拉法辛和阿戈美拉汀 ($25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 联合使用治疗重度抑郁症的病例报道^[18, 19]。在与度洛西汀的联用中观察到过度出汗的不良反应。与文拉法辛联用则未观察到其他不良反应, 总体疗效良好。另有报道显示阿戈美拉汀 ($25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 与吗氯贝胺 ($300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 或安非他酮 ($150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 联用可有效治疗难治性抑郁症, 且未观察到严重不良反应, 同时患者功能状态也维持稳定^[20, 21]。

需要特别注意的是: 阿戈美拉汀禁止与氟伏沙明联用, 并谨慎与帕罗西汀联用。

安全性问题 阿戈美拉汀总体耐受性较好, 常见的不良反应有头痛、恶心、头晕、嗜睡、失眠、视物模糊、感觉异常、腹泻、口干等。对肾功能、心电图等未见有临床意义的影响, 对性功能影响较小, 不引起体重改变。但是, 阿戈美拉汀有引起血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高的不良反应。来自企业的数据显示, 江苏豪森药业股份有限公司生产的阿戈美拉汀自 2014 年上市以来, 总治疗人次约 25 万, 截止至 2018 年 10 月公司共收集到 40 例不良反应报告, 涉及 65 种不良事件, 主要为恶心、呕吐、头晕、头痛等。有 4 例患者出现肝功能检查异常, 其中有 2 例因肝炎和 ALT 升高需要住院而定义为严重不良事件 (2 例患者均经住院治疗, 痊愈出院)。

1 肝损伤 有关潜在肝损伤的问题, 在阿戈美拉汀上市前后均被广泛关注。阿戈美拉汀引起的肝损害呈剂量依赖性, 一般在几周内逐渐恢复。来自欧洲的一项上市前临床研究 ($n = 4\ 068$) 发现, 阿戈美拉汀引起转氨酶 (ALT 或 AST, 下同) 指标升高至正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 3 倍以上的比例为 1.04% ($25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 和 1.39% ($50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 而安慰剂为 0.72%, 转氨酶均在几周内逐渐恢复^[24]。在美国开展的一项持续 8 周的上市前研究^[25, 26]发现, 阿戈美拉汀 ($25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 组患者出现转氨酶升高的比例与安慰剂组相比无显著差异 (均为 0.6%), 服用阿戈美拉汀 ($50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 患者出现转氨酶升高的比例为 3.0% ~ 4.5%, 除了 1 例失访, 其他患者无论是继续服用还是停止服用, 转氨酶在后续的复查中均转为正常。

2016 年一项纳入 7 605 例服用阿戈美拉汀患者的回顾性汇总分析发现^[27], 阿戈美拉汀组血清转氨酶升高至 3 倍 ULN 以上的发生率为 1.3% ($25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 和 2.5% ($50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 安慰剂组为 0.5%, 64% 以上患者在服药后的前 12 周转转氨酶开始升高。停

止用药后, 患者转氨酶水平恢复正常 ($\leq 2 \text{ ULN}$) 的中位数时间为 14 d。而在继续服用阿戈美拉汀的患者中, 有 36.1% 患者的转氨酶水平随着治疗时间的延长而有所改善或趋于正常化。在这项研究中, 未发现急性肝衰竭或死亡病例。

2 胃肠道不良反应 阿戈美拉汀的胃肠道不良事件发生率较低, 如腹泻发生率为 7.3% ~ 10.5%, 恶心为 6.1% ~ 12%, 口干为 7.1%^[22, 23]。阿戈美拉汀的胃肠道相关不良事件发生率低于 SSRIs, 主要原因是其作用机制与传统抗抑郁药不同, 不会引起 5-HT 浓度升高, 所以其导致胃肠道相关不良事件的概率要低于传统抗抑郁药^[22]。

3 神经系统不良反应 头晕、头痛、过度镇静是服用抗抑郁药后常见的神经系统不良反应, 在服用阿戈美拉汀后也会出现上述症状。阿戈美拉汀引起的头痛发生率要高于消化道症状发生率, 介于 5.1% ~ 16.3% 之间; 其次为头晕, 发生率为 7.3% ~ 9.3%; 过度镇静的发生率为 5.2% ~ 6.8%^[22]。

4 心血管系统不良反应 阿戈美拉汀对心血管系统的影响较小。一项评估阿戈美拉汀治疗伴心血管疾病抑郁症患者的疗效和安全性的的大型观察性多中心研究 ($n = 896$) 提示, 阿戈美拉汀可用于治疗伴有心血管疾病的轻中度抑郁症患者, 疗效显著且耐受性良好^[28]。

临床应用特色

1 兼具调节睡眠和生物节律作用 阿戈美拉汀具有独特的 MT 激动和 5-HT_{2C} 受体拮抗作用, 可在晚间调节患者的睡眠结构, 改善睡眠, 在日间改善兴趣、动力和快感缺失等症状。而大部分传统抗抑郁药对于睡眠结构可能会有一些不利的影 响。因此, 阿戈美拉汀被 CANMAT 指南作为 1 级证据等级推荐治疗伴有睡眠障碍的抑郁症患者, 而米氮平、喹硫平、曲唑酮等由于引起嗜睡和日间镇静等不良反应的发生率较高, 仅作为 2 级证据等级被推荐^[5]。

阿戈美拉汀对睡眠质量的改善显著优于文拉法辛和舍曲林, 可改善患者的主观入睡、睡眠觉醒、行为完整性、失眠等亚项评分, 并提高患者的睡眠效率; 且使用 1 周后昼夜节律相对振幅 (白天活跃度和晚间活跃度的比值) 更大, 即表明患者白天较活跃, 而夜间睡眠质量较好^[12, 29]。与艾司西酞普兰的对照研究也发现, 自治疗第 2 周起, 阿戈美拉汀即可缩短快速眼球运动 (rapid eyes movement, REM) 睡眠潜伏期、维持睡眠循

环次数, 相反, 艾司西酞普兰会延长 REM 潜伏期、减少睡眠循环次数^[30]。

2 耐受性好 阿戈美拉汀的总体耐受性较好。在安慰剂对照研究中, 阿戈美拉汀常见的不良反应有头疼、头晕、困倦、腹泻、恶心、镇静、疲乏和失眠^[26]。由于阿戈美拉汀的作用与 5-HT 含量增加无关, 所以较少引起胃肠道反应、头疼、性功能障碍、精神运动性激越、体重增加和 5-HT 综合征等不良反应。

3 对性功能影响少 性功能障碍是抑郁症常见症状, 且目前大部分抗抑郁药物存在性功能障碍的不良反应^[31]。抑郁症患者的性功能障碍常被低估, 医生很少问及这一问题, 患者也不愿主动提及。然而, 性功能障碍却往往是影响患者治疗依从性的重要因素。相较于其他抗抑郁药物, 阿戈美拉汀对患者性功能影响较小。

一项在健康男性志愿者中开展的临床研究^[32]显示阿戈美拉汀组性功能障碍的发生率仅为 4.5%, 显著低于帕罗西汀组 (61.9%); 且在增加阿戈美拉汀的用药剂量后患者的性功能障碍发生率也未显著增加 (4.8%)。采用系统评估^[33]发现, SSRIs 引起性功能障碍的比例高达 10.1%, 安慰剂为 8.6%, 而阿戈美拉汀仅为 3%。

临床应用相关问题和处理建议

1 适应证和禁忌证 国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 批准阿戈美拉汀用于治疗成人抑郁症, 并强调下列情况禁忌使用阿戈美拉汀: 对活性成份或任何辅料过敏; 乙肝病毒携带者/患者、丙肝病毒携带者/患者、肝功能损害患者 (即肝硬化或活动性肝病患者); 正在使用强效 CYP1A2 抑制剂 (如氟伏沙明、环丙沙星)。

2 使用方法和剂量 每日 1 次, 一次 25 mg, 睡前服用。如果治疗两周后症状改善不明显, 可逐渐增加剂量至 50 mg, 每日 1 次, 睡前服用。

3 与其他药物或物质合用问题 阿戈美拉汀禁止与强效 CYP1A2 抑制剂 (如氟伏沙明、环丙沙星、碘胺酮、美西律等) 合用。谨慎与中度 CYP1A2 抑制剂 (如帕罗西汀、雌激素)、CYP2C9 抑制剂 (如抗真菌药物氟康唑) 联用。吸烟具有 CYP1A2 诱导作用, 可以使阿戈美拉汀的血药浓度降低 3 ~ 4 倍^[34]。但阿戈美拉汀本身对 CYP450 同工酶没有诱导作用, 因此不会改变经 CYP450 代谢的药物的暴露量。此外, 阿戈美拉汀对高血浆蛋白结合率药物的游离药物浓度没有影响, 反之亦然。

4 换药策略 常用换药方法: (1) 直接更换成阿戈美拉汀。(2) 原先药物剂量不变 (或适当减少), 逐渐增加阿戈美拉汀剂量至目标剂量, 待病情改善后渐停原先药物。(3) 逐渐减少原先药物剂量, 逐渐增加阿戈美拉汀剂量至目标剂量。(4) 逐渐减少原先药物剂量, 停药后再使用阿戈美拉汀。上述换药策略需遵循个体化原则并考虑药动学特点。不论采用哪种换药策略, 需要注意原先服用药物停药以后引起的撤药综合征^[35]。需要特别注意的是, 由氟伏沙明更换为阿戈美拉汀时, 停药后最好经过 3 d 清洗期, 再开始服用阿戈美拉汀^[36]。

5 肝损伤相关问题和处理建议 基于阿戈美拉汀上市前后肝损伤的相关报道, 本“专家建议”提出以下指导建议: (1) 所有患者在治疗开始时应检查肝功能, 并在治疗 3、6、12、24 周复查。(2) 增加剂量时, 应按照与起始治疗相同的频率再次进行肝功能检查。(3) 对于血清转氨酶异常升高的患者, 应在 48 h 内复查肝功能。(4) 如果血清转氨酶升高超过了 3 倍 ULN, 或出现潜在肝损伤的体征, 应马上停止使用阿戈美拉汀, 并进行肝损伤相关的治疗, 且需要复查肝功能, 直至恢复正常。(5) 对于伴有肝脏疾病风险 (包括脂肪肝、肥胖、糖尿病、大量饮酒或同时使用具有肝毒性风险药物) 的患者, 应慎重考虑使用阿戈美拉汀的获益-风险比。(6) 慎用于治疗前转氨酶大于 ULN (但小于 3 倍 ULN) 的患者, 不建议用于基线转氨酶指标大于 3 倍 ULN 的患者。(7) 需要适当告知患者和家属有关肝病征象的知识, 如尿液颜色变深、粪便颜色变浅、皮肤/眼部黄染、右上腹痛和长时间及不明原因的疲劳和食欲不振 (需要与抑郁症本身的疲劳和食欲不振的症状鉴别)。

6 特殊人群

6.1 儿童、青少年 阿戈美拉汀目前未被批准用于儿童和青少年患者。在 9 例患有史密斯-马吉利综合征伴有严重睡眠障碍的儿童 (6 ~ 17 岁) 中开展为期 6 个月的临床研究, 结果显示阿戈美拉汀 (1 mg·d⁻¹ 或 5 mg·d⁻¹) 有助于减少夜间觉醒的频率和时间, 改善整体睡眠质量, 且耐受性良好^[37]。此外也有一些研究探索阿戈美拉汀治疗注意缺陷多动障碍、孤独症的疗效, 相关研究中未发现阿戈美拉汀引起明显不良反应^[38, 39]。

6.2 妊娠和哺乳期妇女 对于妊娠期或哺乳期女

性患者, 尚缺乏足够阿戈美拉汀治疗安全性的具体数据, 目前不推荐使用, 尤其在妊娠的前 3 个月。生殖毒性研究未发现阿戈美拉汀对动物的生育力或胚胎、胎儿发育有不利影响。两项 期研究 (男性 1 项, 女性 1 项) 未显示阿戈美拉汀对各种促性腺激素、精子形态特征或月经周期的不利影响^[36]。处于哺乳期的女性服药 1 ~ 2 h 后, 乳汁中的阿戈美拉汀水平达到峰值, 服药 4 h 后无明显药物残留, 提示在服药后 4 h 内应尽可能停止哺乳^[7]。

6.3 老年患者 阿戈美拉汀对于老年 (≥ 65 岁) 患者的疗效尚未得到明确证实, 尤其是 75 岁以上的患者。欧洲药品管理局药物安全风险评估委员会提出, 75 岁以上患者服用阿戈美拉汀出现严重肝损伤的风险增高, 而且目前尚未有这类患者获益的足够证据, 因此不建议 75 岁以上老年患者使用阿戈美拉汀。有研究在 65 岁以上 (部分为 75 岁以上) 中重度抑郁症患者中开展, 发现阿戈美拉汀显著降低了患者的抑郁评分, 有效率为 59.5%, 优于安慰剂 (38.6%), 且在老年患者群体中耐受性良好, 不良反应发生率与安慰剂相比无显著差异^[40]。

小结 阿戈美拉汀是第一个针对生物节律紊乱的抗抑郁药, 具有独特的药理特点和作用机制。阿戈美拉汀有激动 MT₁/MT₂、拮抗 5-HT_{2C} 受体及独特的协同两者的作用, 具有调节睡眠和生物节律、改善动力疲乏感和快感缺失、耐受性好、性功能影响少、不影响体重、撤药反应小等优势。因此, 对于伴有或残留睡眠节律障碍、动力不足、疲乏感、快感缺失等抑郁症患者, 以及无法耐受单胺类抗抑郁药引起的性功能下降、体重增加、嗜睡、胃肠道不适等不良反应的患者, 阿戈美拉汀将更具有优势。但在临床中, 需要关注使用阿戈美拉汀的禁忌证和不良反应, 尤其是肝功能损害, 按要求定期监测肝功能, 注意与某些药物如氟伏沙明、环丙沙星等联用时存在的用药禁忌。临床医生在使用过程中, 应将循证证据和个体化用药策略结合起来, 权衡利弊, 促进患者达到真正意义上的临床治愈。

[参考文献]

[1] YANG G, WANG Y, ZENG Y, *et al.* Rapid health transition in China, 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987–2015.

[2] MARIN H, MENZA MA. Specific treatment of residual fatigue

in depressed patients[J]. *Psychiatry (Edgmont)*, 2004, 1(2): 12–18.

- [3] FAVA M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms[J]. *J Psychopharmacol*, 2006, 20(3 Suppl): 29–34.
- [4] 李凌江, 马 辛. 中国抑郁障碍防治指南 (第二版)[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 45–92.
- [5] LAM RW, KENNEDY SH, PARIKH SV, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: introduction and methods[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 506–509.
- [6] STAHL SM. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties[J]. *CNS Spectr*, 2014, 19(3): 207–212.
- [7] 江开达, 李晓白. 精神药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 539.
- [8] MALHI GS, OUTHRED T, HAMILTON A, *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary[J]. *Med J Aust*, 2018, 208(4): 175–180.
- [9] LOO H, HALE A, D'HAENEN H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2002, 17(5): 239–247.
- [10] KENNEDY SH, EMSLEY R. Placebo - controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(2): 93–100.
- [11] HALE A, CORRAL RM, MENCACCI C, *et al.* Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(6): 305–314.
- [12] KASPER S, HAJAK G, WULFF K, *et al.* Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest - activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double - blind comparison with sertraline[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(2): 109–120.
- [13] HUANG KL, LU WC, WANG YY, *et al.* Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin - norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: a meta - analysis of head - to - head randomized clinical trials[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014, 48(7): 663–671.
- [14] KENNEDY SH, GROUIN JM, CADOUR S, *et al.* Relative short-term efficacy and acceptability of agomelatine versus vortioxetine in adult patients suffering from major depressive disorder[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2018, 33(1). doi: 10.1002/hup.2646.
- [15] CIPRIANI A, FURUKAWA TA, SALANTI G, *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357–1366.

- [16] DEMYTTENAERE K, CORRUBLE E, HALE A, *et al.* A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline[J]. *CNS Spectr*, 2013, 18(3): 163–170.
- [17] CORRUBLE E, de BODINAT C, BELAIDI C, *et al.* Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(10): 2219–2234.
- [18] DAHALE AB, NARAYANASWAMY JC, VENKATASU - BRAMANIAN G, *et al.* Successful use of agomelatine and venlafaxine combination in major depression[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(1): e3.
- [19] STUHEC M. Excessive sweating induced by interaction between agomelatine and duloxetine hydrochloride: case report and review of the literature[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2015, 127(17–18): 703–706.
- [20] STUHEC M, ORAVECZ R. Moclobemide as add-on therapy to agomelatine in a patient with treatment-resistant major depressive disorder: a psychopharmacological case[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(7–8): 295–298.
- [21] SUHS KW, CORRELL C, EBERLEIN CK, *et al.* Combination of agomelatine and bupropion for treatment-resistant depression: results from a chart review study including a matched control group[J]. *Brain Behav*, 2015, 5(4): e00318.
- [22] HICKIE IB, ROGERS NL. Novel melatonin - based therapies: potential advances in the treatment of major depression[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 621–631.
- [23] YU YM, GAO KR, YU H, *et al.* Efficacy and safety of agomelatine vs paroxetine hydrochloride in Chinese Han patients with major depressive disorder: a multicentre, double - blind, noninferiority, randomized controlled trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2018, 38(3): 226–233.
- [24] Servier Laboratories Limited. Summary of product characteristics: Valdoxan 25 mg film - coated tablets [EB/OL]. (2017–10–05) [2018–10–29].<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21830/SPC/valdoxan/>.
- [25] ZAJECKA J, SCHATZBERG A, STAHL S, *et al.* Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double - blind, placebo - controlled trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(2): 135–144.
- [26] STAHL SM, FAVA M, TRIVEDI MH, *et al.* Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo - controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(5): 616–626.
- [27] PERLEMUTER G, CACOUB P, VALLA D, *et al.* Characterisation of agomelatine - induced increase in liver enzymes: frequency and risk factors determined from a pooled analysis of 7605 treated patients[J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(9): 877–888.
- [28] MEDVEDEV VE. Agomelatine in the treatment of mild - to - moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1141–1151.
- [29] LEMOINE P, GUILLEMINAULT C, ALVAREZ E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(11): 1723–1732.
- [30] QUERA-SALVA MA, HAJAK G, PHILIP P, *et al.* Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2011, 26(5): 252–262.
- [31] KRONSTEIN PD, ISHIDA E, KHIN NA, *et al.* Summary of findings from the FDA regulatory science forum on measuring sexual dysfunction in depression trials[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(8): 1050–1059.
- [32] MONTEJO AL, PRIETO N, TERLEIRA A, *et al.* Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8 - week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ - SALSEX scale[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(1): 111–120.
- [33] MONTEJO A, MAJADAS S, RIZVI SJ, *et al.* The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2011, 26(8): 537–542.
- [34] HOWLAND RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression[J]. *Drug Saf*, 2011, 34(9): 709–731.
- [35] LEJOYEUX M, MATHARAN S, de BODINAT C. How to switch to agomelatine after an unsuccessful try with paroxetine or venlafaxine[J]. *CNS Spectr*, 2015, 20(1): 29–38.
- [36] NARASIMHAN S, LOHOFF FW. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: current clinical practice and future directions[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(4): 441–464.
- [37] FABIANO A, de LEERSNYDER H. Agomelatine efficacy on major sleep disturbances in Smith - Magenis syndrome: an exploratory, open study in children[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(7): S567.
- [38] SALARDINI E, ZEINODDINI A, KOHI A, *et al.* Agomelatine as a treatment for attention - deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double - blind, randomized clinical trial[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(6): 513–519.
- [39] NIEDERHOFER H. Efficacy of duloxetine and agomelatine does not exceed that of other antidepressants in patients with autistic disorder: preliminary results in 3 patients[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2011, 13(1). doi: 10.4088/PCC.10l01038blu.
- [40] HEUN R, AHOKAS A, BOYER P, *et al.* The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(6): 587–594.

(编辑:吕 静)